



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C08B 37/16, A23L 1/29, A61K 7/00, 31/20, 47/40		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/53637 (43) Date de publication internationale: 14 septembre 2000 (14.09.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00560		(74) Mandataire: DES TERMES, Monique; Brevatome, 3, rue du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR).	
(22) Date de dépôt international: 7 mars 2000 (07.03.00)		(81) Etats désignés: CA, JP, NO, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Données relatives à la priorité: 99/02881 9 mars 1999 (09.03.99) FR		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(71) Déposants (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): COMMIS-SARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31-33, rue de la Fédération, F-75752 Paris 15ème (FR). SEA OIL [FR/FR]; 4/6 avenue Louis Lumière, F-50100 Cherbourg (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): DJEDAINI PILARD, Florence [FR/FR]; 21 rue du Bas des Fiefs, F-91150 Etampes (FR). PERLY, Bruno [FR/FR]; 7 rue Auguste Bernard, F-78320 La Verrière (FR). DALBIEZ, Jean-Pierre [FR/FR]; 40 allée de la Mare l'Oiseau, F-91190 Gif sur Yvette (FR). MICHON, Quitterie [FR/FR]; 50 rue Léon Croc, F-91400 Orsay (FR). ROUSSEAU, Béatrice [FR/FR]; 4 rue de l'Herberaie, F-50120 Equeurdreville (FR). BARRIER, Pascale [FR/FR]; 82 rue Bourvil, F-50110 Tour La Ville (FR).			
(54) Title: INCLUSION COMPLEXES OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND THEIR DERIVATIVES WITH γ -CYCLODEXTRIN			
(54) Titre: COMPLEXES D'INCLUSION D'ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET DE LEURS DERIVES AVEC LA γ -CYCLODEXTRINE			
<p>The figure shows a proton NMR spectrum (1H NMR) of triglycerides and triglyceride esters. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 9 to 1. Key peaks are labeled: a sharp peak at approximately 8.4 ppm (olefinic region), several aromatic peaks between 7.0 and 7.5 ppm, a cluster of peaks for triglycerides between 4.5 and 5.5 ppm, and a large multiplet for triglyceride esters between 1.0 and 4.0 ppm. A bracket labeled "TRIGLYCERIDES (SIGNALS) TGL" covers the region from 1 to 4.5 ppm, while another bracket labeled "TRIGLYCERIDE ESTERS (SIGNALS) TGL" covers the region from 1 to 4.0 ppm.</p>			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns an aqueous solution comprising at least an oleaginous substance selected among the polyunsaturated fatty acids and their salts, esters and triglycerides of polyunsaturated fatty acids, wherein said substance(s) are in the form of an inclusion complex in γ-cyclodextrin. The oleaginous substance(s) can be selected among arachidonic acid (AA), eicosapentanoic acid (EPA), docosahexanoic acid (DHA) and their triglycerides as well as among fish oils.</p>			

(57) Abrégé

L'invention a pour objet une solution aqueuse comprenant au moins une substance oléagineuse choisie parmi les acides gras polyinsaturés et les sels, esters et triglycérides d'acides gras polyinsaturés, dans laquelle la (lesdites) substance(s) sont sous la forme de complexe d'inclusion dans la γ -cyclodextrine. La (les) substance(s) oléagineuse(s) peuvent être choisies parmi l'acide arachidonique (AA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et leurs triglycérides ainsi que parmi les huiles de poisson.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPLEXES D'INCLUSION D'ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET DE LEURS DERIVES AVEC LA γ -CYCLODEXTRINE

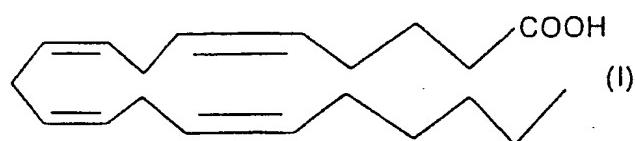
5

DESCRIPTION**Domaine technique**

L'invention concerne la solubilisation et
10 la stabilisation d'acides gras polyinsaturés et des sels, esters et triglycérides correspondants, par inclusion dans la γ -cyclodextrine en vue d'obtenir des formulations solubles dans l'eau, incorporables à des compositions pharmaceutiques, alimentaires ou
15 cosmétiques.

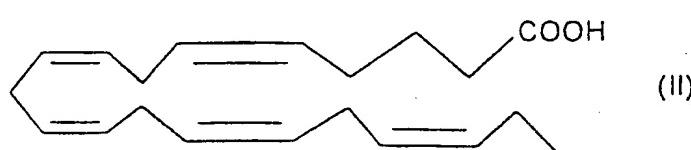
Les acides gras polyinsaturés tels que les acides arachidonique ou eicosatétraénoïque (AA) eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) sont des acides gras polyinsaturés à longue chaîne de
20 la série n-3. Ils sont contenus dans les produits issus de la mer, c'est-à-dire principalement dans les huiles de poissons, mais aussi dans certaines micro-algues. Ils sont obtenus par hydrolyse-estérification des triglycérides. Ces acides et les triglycérides
25 correspondants répondent aux formules :

5



Acide arachidonique (AA)

10



Acide eicosapentaénoïque (EPA)

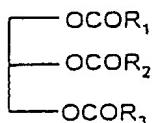
15

20



Acide docosahexaénoïque (DHA)

25



Triglycérides : R_1 , R_2 , R_3 représentent le groupe hydrocarboné d'un acide gras tel que EPA, DHA ou autre.

Ces acides gras polyinsaturés de la série n-3 (AGPI) présentent des propriétés très intéressantes dans la prévention de certaines pathologies inflammatoires (psoriasis, arthrite) et des maladies cardio-vasculaires.

Les premières études épidémiologiques suggérant l'existence d'effets potentiellement bénéfiques de ces acides gras sur la mortalité cardio-vasculaire, remontent aux observations effectuées chez les Esquimaux groenlandais. Dans cette population, consommatrice quasi-exclusive de mammifères marins et de poissons, environ 14 g d'AGPI n-3 sont ingérés quotidiennement, et les décès par maladies cardio-vasculaires sont rares. La relation entre le niveau de consommation de poissons (et à fortiori d'AGPI n-3) et l'incidence des maladies cardio-vasculaires a été retrouvée au Japon et dans certaines études prospectives.

Les AGPI n-3 exercent leur effet bénéfique en intervenant à deux niveaux :

- 1) ils abaissent la triglycéridémie (et non la cholestérolémie), cette diminution résultant pour l'essentiel d'une synthèse des lipoprotéines de basse densité et de leurs constituants ;
- 2) ils inhibent les phénomènes d'agrégation plaquettaire, de coagulation et d'inflammation en jouant sur la synthèse d'un grand nombre de molécules (thromboxanes, prostacyclines, leucotriènes, PAF, fibrinogène, PDGF, cytokines,...).

Dans le souci de limiter le taux de mortalité coronarienne pour l'ensemble de la population, il semble prudent de recommander la consommation de poisson.

5 Les AGPI présentent également d'autres intérêts notamment au niveau de la peau et des structures nerveuses au cours du développement périnatal.

En effet, des modifications apparaissent 10 lors de déficience en AGPI au niveau de l'épiderme :

- perméabilité à l'eau augmentée,
- hyperprolifération cellulaire (problème de kératinisation),
- augmentation de l'épaisseur et du nombre de 15 couches,
- eczémas, irritations, érythèmes...

Sur le plan nutritionnel, la période de développement périnatal est particulière en ce sens qu'elle correspond à la phase la plus active 20 d'incorporation des AGPI à longue chaîne (22 : 6 n-3 ; soit 22 atomes de carbone, 6 insaturations éthyléniques, la première étant sur le carbone n-3) dans les lipides de structure du système nerveux central, mais également la plus sensible aux apports 25 alimentaires en AGPI. Pour le cerveau humain, cette période de croissance rapide s'étend des trois derniers mois de la vie fœtale jusqu'à l'âge de deux ans. Au cours de la première année, le cerveau du nouveau-né va prendre deux grammes par jour en raison principalement 30 du phénomène de myélinisation. Cela implique que les

apports alimentaires en AGPI doivent être corrects quantitativement et qualitativement.

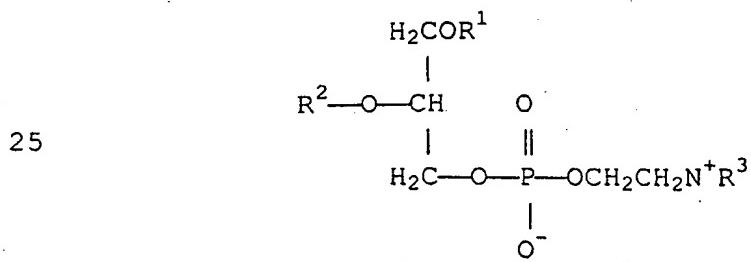
En raison d'une consommation moyenne faible de ces acides gras dans les pays industrialisés (200 à 5 400 mg/jour), un certain nombre d'industriels commencent à se pencher sur la façon d'enrichir certains aliments en ces acides gras en y additionnant des huiles de poisson (pain, margarine, mayonnaise...)

Cependant l'incorporation de ces acides gras à longue chaîne dans des compositions alimentaires ou cosmétiques est rendue difficile en raison de l'insolubilité dans l'eau, de l'odeur indésirable et du manque de stabilité de ces acides gras.

En effet, ceux-ci sont sensibles à la 15 température et à la lumière. Ils sont instables et s'oxydent très facilement.

Etat de la technique antérieure

Pour surmonter ces difficultés, le document FR-A-2 547 829 [1] propose une composition stable 20 contenant des composés d'acides gras insaturés et un composé organique stabilisant répondant à la formule :



dans laquelle R¹ et R² représentent respectivement des 30 restes d'acides gras alors que R³ représente H₃ ou (CH₃)₃. On peut aussi ajouter à la composition une

cyclodextrine dont le rôle est de réduire très fortement l'odeur déplaisante et l'amertume propres aux composés d'acides gras polyinsaturés et dont le rôle est également de rendre la composition agréable au 5 palais.

Dans le document FR-A-2 550 445 [2], on a proposé d'inclure un acide gras polyinsaturé tel que EPA dans la γ -cyclodextrine. Dans ce but, on mélange les deux composés sous forme de pâte en présence de 10 petits volumes d'eau, ce qui conduit à l'obtention d'une poudre contenant un composé d'inclusion γ -cyclodextrine-EPA.

Le document EP-A-0 470 452 [3] décrit également l'obtention d'un produit comprenant de la γ -cyclodextrine et une substance oléagineuse contenant EPA ou DHA, par précipitation à partir d'une solution.

Toutes ces techniques ont l'inconvénient de conduire à des produits solides qui ne conviennent pas pour l'incorporation dans toutes les compositions 20 pharmaceutiques, alimentaires ou cosmétiques.

La présente invention a précisément pour objet des formulations sous forme de solutions aqueuses contenant en solution au moins une substance oléagineuse appartenant au groupe des acides gras 25 polyinsaturés et de leurs dérivés (sels, esters et triglycérides), qui conviennent pour une telle incorporation.

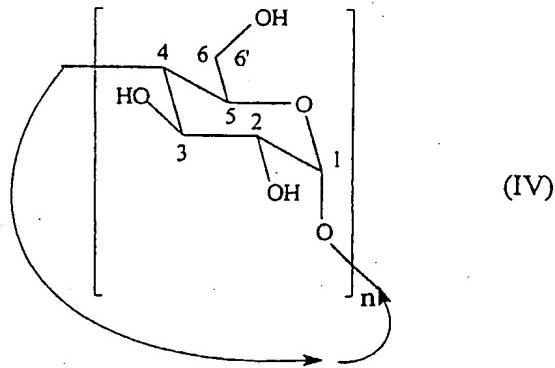
Exposé de l'invention

Aussi, l'invention a pour objet une solution aqueuse comprenant au moins une substance oléagineuse choisie parmi les acides gras polyinsaturés et les sels, esters et triglycérides d'acides gras polyinsaturés, dans laquelle la (les)dite(s) substance(s) sont sous la forme de complexe d'inclusion dans la γ -cyclodextrine.

On rappelle que les cyclodextrines naturelles sont des oligosaccharides cycliques constitués d'unités D-glucopyranosyle liées en α -1,4. La γ -cyclodextrine qui est une cyclodextrine naturelle, comprend huit unités D-glucopyranosyle.

Elle répond à la formule :

15



20

avec $n = 8$.

Les substances oléagineuses utilisées dans l'invention peuvent être de différents types et d'origines diverses, par exemple provenir de poissons ou de végétaux.

On utilise avantageusement les acides gras polyinsaturés AA, EPA et DHA mentionnés précédemment, en particulier sous forme de triglycérides. On peut utiliser un mélange d'un ou plusieurs de ces acides 5 avec d'autres acides gras saturés ou insaturés, par exemple une huile de poisson.

Dans ce cas, la solution comprend plusieurs substances oléagineuses, celles-ci étant constituées par une huile de poisson.

10 L'huile de poisson peut être en particulier une huile de sardine ou une huile de thon. Une telle huile comprend des acides gras insaturés ayant de 1 à 6 insaturations éthyléniques ainsi que des acides gras sans insaturation éthylénique.

15 L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une solution aqueuse comprenant au moins une substance oléagineuse choisie parmi les acides gras polyinsaturés et les sels, esters et triglycérides d'acides gras polyinsaturés.

20 Selon l'invention, on utilise la γ -cyclodextrine pour solubiliser ces substances et le procédé comprend les étapes suivantes :

- a) dissoudre la γ -cyclodextrine dans de l'eau,
- b) ajouter à la solution obtenue en a) la 25 (les) substance(s) oléagineuse(s) à solubiliser, et
- c) séparer le complexe précipité de γ -cyclodextrine et de substance(s) oléagineuse(s) du surnageant qui contient également le complexe en solution.

Ainsi, on peut obtenir directement une solution aqueuse de la ou (des) substance(s) oléagineuse(s).

On peut aussi récupérer le complexe 5 précipité, le sécher, puis le remettre en solution aqueuse. De même, on peut récupérer et sécher le complexe obtenu dans le surnageant et le remettre ensuite en solution aqueuse.

Aussi, le procédé peut comprendre en outre 10 une étape de récupération et de séchage d'au moins l'un des complexes obtenus dans l'étape c) suivie de la remise en solution aqueuse du (des) complexe(s) séché(s).

Pour mettre en œuvre le procédé décrit ci- 15 dessus, on commence par dissoudre la γ -cyclodextrine dans de l'eau sous agitation en utilisant une quantité de γ -cyclodextrine qui peut aller jusqu'à la saturation de la solution, soit 230 g/l.

Dans l'étape b) qui suit, on ajoute la 20 (les) substance(s) oléagineuse(s) en quantité telle qu'elle corresponde à un léger excès par rapport à la quantité de γ -cyclodextrine nécessaire pour former le complexe équimolaire. On soumet également à une agitation.

25 Dans l'étape c), on sépare le surnageant du précipité, par exemple par centrifugation.

Lorsque l'on opère avec un excès de substance(s) oléagineuse(s), on élimine tout d'abord cet excès avant d'effectuer la séparation par 30 centrifugation.

Lorsque l'on soumet ensuite le(s) complexe(s) obtenu(s) à un séchage, celui-ci peut être effectué par lyophilisation ou encore par un procédé de déshydratation utilisant des zéolithes ou 5 « Zéodratation ».

L'inclusion des substances oléagineuses précitées dans la γ -cyclodextrine permet de surmonter les problèmes suivants :

- 10 - la polymérisation des acides gras polyinsaturés,
- la migration des doubles liaisons cis en trans, et
- la peroxydation.

L'inclusion des acides gras polyinsaturés 15 ou de leurs triglycérides, sels et/ou esters dans la γ -cyclodextrine, conformément à l'invention, permet d'obtenir des formulations aqueuses contenant ces acides gras en supprimant et en réduisant fortement les problèmes liés à leur oxydabilité et à leur 20 instabilité.

De telles formulations aqueuses peuvent être utilisées pour inclure ces acides gras polyinsaturés et/ou leurs triglycérides, sels et esters dans des compositions alimentaires et dans des 25 compositions cosmétiques.

Aussi, l'invention a encore pour objet des compositions pharmaceutiques, alimentaires ou cosmétiques comprenant une solution aqueuse d'au moins une substance oléagineuse choisie parmi les acides gras 30 polyinsaturés et les sels, esters et triglycérides d'acides gras polyinsaturés, dans laquelle la

(lesdites) substance(s) sont sous la forme de complexe d'inclusion dans la γ -cyclodextrine.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui suit, donnée bien entendu 5 à titre illustratif et non limitatif, en référence au dessin annexé.

Brève description du dessin

La figure 1 est le spectre obtenu par résonance magnétique nucléaire du proton, dans la 10 pyridine, du complexe γ -cyclodextrine-huile de poisson, précipité dans l'exemple donné ci-après.

Exposé détaillé des modes de réalisation de l'invention

L'exemple qui suit illustre la solubilisation d'huile de poisson au moyen de γ -cyclodextrine.

15 On introduit dans un récipient 9,9931 g de γ -cyclodextrine et 87 ml d'eau pour obtenir une solution à 114,86 g/l de γ -cyclodextrine, ce qui correspond sensiblement à la moitié de la solubilité maximale (230 g/l) de la γ -cyclodextrine. On agite le 20 mélange sur un plateau tournant à 300 tours/minute jusqu'à complète dissolution de la γ -cyclodextrine, ce qui est obtenu en quelques minutes.

On ajoute alors 10 ml d'huile de poisson brute (référence SO 30 qui contient au moins 30 % 25 d'acide ω -3), et on maintient une agitation constante à 300 tours/minute sur plateau tournant pendant

24 heures. Il se forme un précipité blanc qui se dépose au fond du récipient, et on observe une phase aqueuse opalescente intermédiaire et une suspension huileuse en surface. On élimine la suspension huileuse et on sépare 5 la phase aqueuse du précipité par centrifugation deux fois successivement à 1000 tours/minute pendant 15 minutes, à la température ambiante. On lyophilise séparément le surnageant (phase aqueuse) et le précipité, après congélation dans l'azote liquide.

10 On examine ensuite les produits lyophilisés par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) après dissolution dans la pyridine deutériée, à 298 K, à l'aide d'un spectromètre BRUKER DRX 500, opérant à 500,13 MHz.

15 La figure 1 illustre le spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H du précipité. La comparaison de ce spectre avec celui de la γ -cyclodextrine seule montre la présence de signaux (notés TGL sur la figure) qui sont attribués sans 20 ambiguïté aux triglycérides issus de l'huile de poisson.

Le spectre RMN ^1H obtenu avec le surnageant est identique à celui de la figure 1.

25 La quantité de triglycérides inclus dans le surnageant est assez importante et la quantité incluse dans le précipité est encore plus importante.

On examine ensuite la solubilité des complexes lyophilisés, par remise en solution dans l'eau. A cet effet, on ajoute la quantité d'eau nécessaire pour obtenir la dissolution de 0,0846 g de complexe lyophilisé ; celle-ci est de 47,08 ml et elle

conduit à une solution opalescente dont la concentration en complexe est de 1,79 g/l.

On précise que dans le cas de la β -cyclodextrine, le complexe formé dans les mêmes 5 conditions a une solubilité trois fois plus faible (0,65 g/l).

Ceci est très intéressant en vue d'une utilisation dans des compositions alimentaires ou cosmétiques, car on peut limiter à des valeurs très 10 faibles la quantité de solution aqueuse de complexe ajoutée.

On vérifie maintenant que le complexe du surnageant et le complexe du précipité sont tous deux 15 des complexes d'inclusion des triglycérides dans la γ -cyclodextrine.

Dans ce but, on dissout le complexe lyophilisé obtenu à partir du surnageant et le complexe lyophilisé obtenu à partir du précipité dans un volume minimum de diméthylformamide DMF, ce qui dénature le 20 complexe en séparant les deux espèces qui le constituent. Ayant prélevé une masse de 1 g de complexe, il faut un volume de DMF de 4 ml pour tout dissoudre. On ajoute environ 60 ml d'éther à chaque échantillon car les triglycérides y sont solubles mais 25 pas la cyclodextrine qui précipite instantanément.

Afin de bien isoler la phase organique contenant les triglycérides de la γ -cyclodextrine précipité, on a recours à une centrifugation pendant 10 minutes, à 1000 tours/minute, à la température 30 ambiante. On transfère la partie liquide récupérée dans une ampoule à décanter. On lave quatre fois

successivement à l'eau pour extraire les traces de γ -cyclodextrine restées éventuellement dans la phase organique. On sèche cette phase sur Na_2SO_4 et on bouche le flacon. Après environ 1 heure, on filtre les 5 échantillons sur fritté sous le vide de la trompe à eau, puis on élimine le solvant organique d'extraction (éther) à l'évaporateur rotatif.

On récupère ainsi la fraction des triglycérides qui ont été inclus dans la γ -cyclodextrine. Le fluide obtenu est d'aspect huileux. La masse de triglycérides récupérée est de 0,1178 g pour 1 g du complexe provenant du surnageant et de 0,2164 g pour 1 g du complexe issu du précipité.

Les échantillons sont stockés sous argon 15 pour éviter toute dégradation à l'air, avant leur analyse par chromatographie en phase gazeuse, qui donnera leur profil en acides gras caractéristique.

Les résultats obtenus, exprimés en pourcentage des acides gras identifiés sont donnés dans 20 le tableau qui suit.

Tableau 1

Acides gras	Huile provenant du surnageant	Huile provenant du précipité.
12 : 0	0,2	0,2
14 : 0	8,7	8,7
14 : 1	0,3	0,3
15 : 0	0,5	0,5
16 : 0	18,0	17,6
16 : 1 n-9	0,2	0,3
16 : 1 n-7	9,8	9,9
17 : 0 iso	0,4	0,4
17 : 0	0,4	0,5
18 : 0	3,8	3,7
18 : 1 n-9	11,4	11,4
18 : 1 n-7	3,2	3,2
18 : 2 n-6	1,5	1,5
19 : 0	0,4	0,4
18 : 3 n-6	0,3	0,3
18 : 3 n-3	0,6	0,6
18 : 4 n-3	2,2	2,2
20 : 1 n-9	0,8	0,8
20 : 4 n-6 (AA)	1,1	1,1
22 : 0	0,9	0,9
20 : 5 n-3 EPA	21,1	20,9
22 : 4 n-3	0,8	0,8
24 : 0	0,4	0,4
22 : 5 n-3	2,6	2,6
22 : 6 n-3 (DHA)	10,6	10,8
Total saturés	33,7	33,3
Monoinsaturés	25,7	25,9
Polyinsaturés	40,8	40,8

16

Dans ce tableau, les acides gras sont identifiés par leur nombre d'atomes de carbone, suivi du nombre d'insaturations éthyléniques et de l'emplacement dans la chaîne de la première insaturation. Ainsi, EPA correspond à 20 : 5 n-3.

Les résultats du tableau montrent que l'huile issue du surnageant a la même composition en acides gras que l'huile provenant du précipité. C'est bien la preuve que l'on trouve du complexe à l'état dissous dans le surnageant.

REFERENCES CITEES

- [1] : FR-A-2 547 829.
- 15 [2] : FR-A-2 550 445.
- [3] : EP-A-0 470 452.

REVENDICATIONS

1. Solution aqueuse comprenant au moins une substance oléagineuse choisie parmi les acides gras polyinsaturés et les sels, esters et triglycérides d'acides gras polyinsaturés, dans laquelle la (les) dite(s) substance(s) sont sous la forme de complexe d'inclusion dans la γ -cyclodextrine.

2. Solution aqueuse selon la revendication 1 dans laquelle la (les) substance(s) oléagineuse(s) sont choisies parmi l'acide arachidonique (AA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et leurs triglycérides.

3. Solution aqueuse selon la revendication 1 comprenant plusieurs substances oléagineuses, dans laquelle lesdites substances sont constituées par une huile de poisson.

4. Procédé de préparation d'une solution aqueuse selon la revendication 1, qui comprend les étapes suivantes :

- a) dissoudre la γ -cyclodextrine dans de l'eau,
- b) ajouter à la solution obtenue en a) la (les) substance(s) oléagineuse(s) à solubiliser, et
- c) séparer le complexe précipité de γ -cyclodextrine et de substance(s) oléagineuse(s) du surnageant qui contient également le complexe en solution.

5. Procédé selon la revendication 4, qui comprend de plus le séchage d'au moins l'un des complexes obtenus dans l'étape c) suivi de la remise en solution aqueuse du (des) complexe(s) séché(s).

18

6. Composition alimentaire comprenant une solution aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

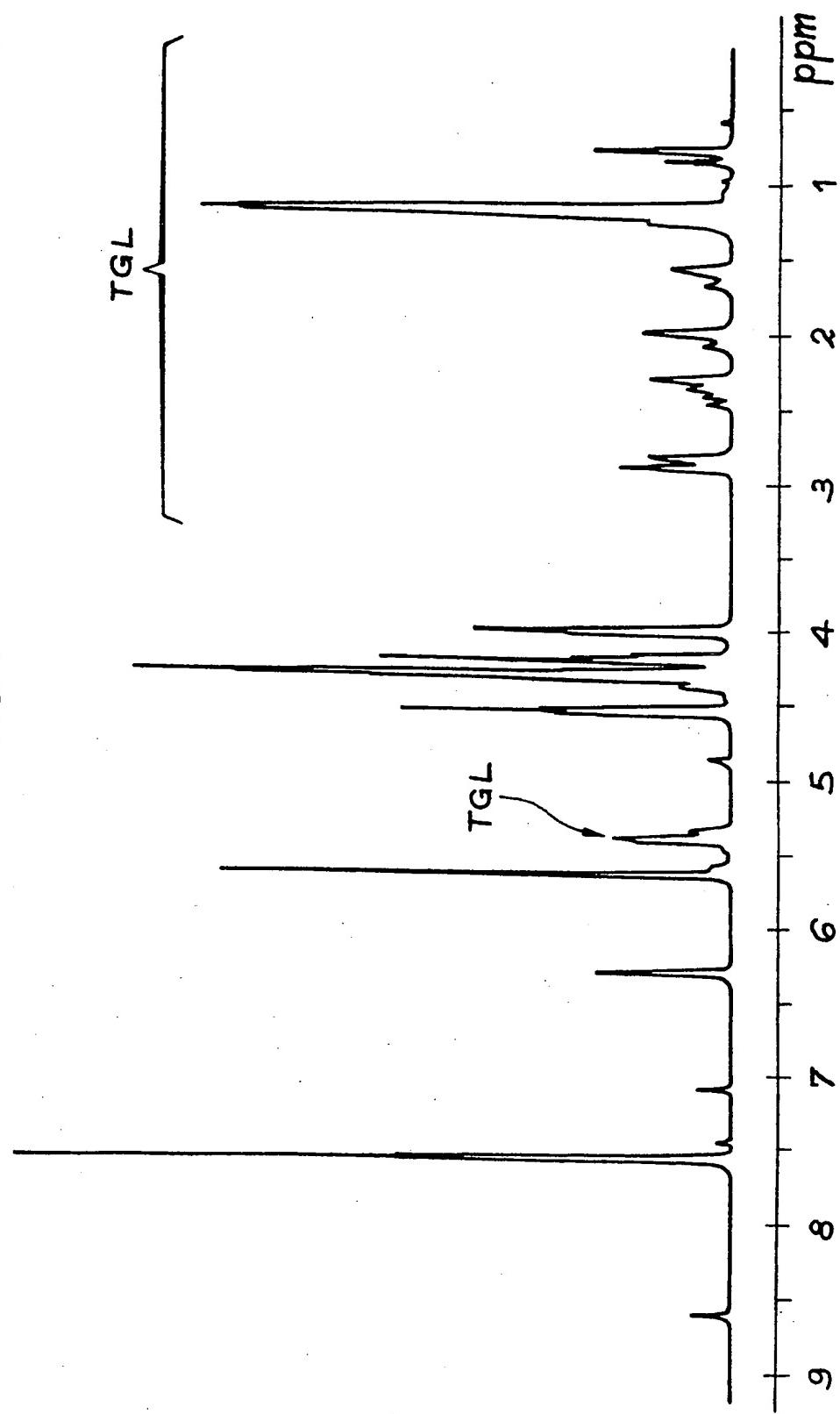
5 7. Composition cosmétique comprenant une solution aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

8. Composition pharmaceutique comprenant une solution aqueuse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

10

1/1

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C08B37/16 A23L1/29 A61K7/00 A61K31/20 A61K47/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C08B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 470 452 A (STAROIL LIMITED) 12 February 1992 (1992-02-12) cited in the application claims; example 7 --- FR 2 550 445 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 15 February 1985 (1985-02-15) cited in the application abstract page 2, line 6 -page 3, line 3; claims --- -/--	1-4, 6, 8
A		1-4, 6, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 June 2000		21/06/2000
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00560

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15 May 1995 (1995-05-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 248302, "Preparation of polyenoic acid inclusion compounds with improved solubility and bioavailability" XP002122498 abstract & JP 07 025816 A (MATSDA YOSHIHISA) 27 January 1995 (1995-01-27)	1,2,12
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 3, 18 July 1994 (1994-07-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 30536, "Water-soluble inclusion complexes of fatty acids or their alkali metal salts with methylated cyclodextrins" XP002122499 abstract & HU 63 447 A (CYCLOLAB KFT) 3 August 1993 (1993-08-03)	1,2
A	GB 2 104 907 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK) 16 March 1983 (1983-03-16) abstract; example 2	1-3,6,8
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 083 (C-160), 6 April 1983 (1983-04-06) & JP 58 013541 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK), 26 January 1983 (1983-01-26) abstract	
A	DATABASE WPI Week 198416 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1984-097033 XP002122500 "Stabilization of fish oil - by reacting with dextrin or cyclodextrin and encapsulating prod." & JP 59 041395 A (TAIYO FISHERY CO LTD & TAMOGAN LTD), 7 March 1984 (1984-03-07) abstract	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No	
PCT/FR 00/00560	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 470452 A	12-02-1992	IT AT CA DE DE ES JP NO PT US	1243192 B 128988 T 2047884 A 69113713 D 69113713 T 2079526 T 7002662 A 305034 B 98606 A, B 5189149 A	24-05-1994 15-10-1995 10-02-1992 16-11-1995 21-03-1996 16-01-1996 06-01-1995 22-03-1999 30-06-1992 23-02-1993
FR 2550445 A	15-02-1985	JP GB US US US	60034156 A 2146650 A, B 4831022 A 4775749 A 4777162 A	21-02-1985 24-04-1985 16-05-1989 04-10-1988 11-10-1988
JP 7025816 A	27-01-1995	NONE		
HU 63447 A		NONE		
GB 2104907 A	16-03-1983	JP DE US	58013541 A 3226232 A 4438106 A	26-01-1983 03-02-1983 20-03-1984
JP 58013541 A	26-01-1983	DE GB US	3226232 A 2104907 A 4438106 A	03-02-1983 16-03-1983 20-03-1984
JP 59041395 A	07-03-1984	JP JP	1599916 C 2027394 B	31-01-1991 15-06-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PCT/FR 00/00560

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
CIB 7 C08B37/16 A23L1/29 A61K7/00 A61K31/20 A61K47/40				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C08B				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
A	EP 0 470 452 A (STAROIL LIMITED) 12 février 1992 (1992-02-12) cité dans la demande revendications; exemple 7 ---	1-4, 6, 8		
A	FR 2 550 445 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 15 février 1985 (1985-02-15) cité dans la demande abrégé page 2, ligne 6 -page 3, ligne 3; revendications --- -/-	1-4, 6, 8		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:				
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée				
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets				
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
8 juin 2000	21/06/2000			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Mazet, J-F			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deli Je Internationale No
PCT/FR 00/00560

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15 mai 1995 (1995-05-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 248302, "Preparation of polyenoic acid inclusion compounds with improved solubility and bioavailability" XP002122498 abrégé & JP 07 025816 A (MATSDA YOSHIHISA) 27 janvier 1995 (1995-01-27)</p> <p>---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 3, 18 juillet 1994 (1994-07-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 30536, "Water-soluble inclusion complexes of fatty acids or their alkali metal salts with methylated cyclodextrins" XP002122499 abrégé & HU 63 447 A (CYCLOLAB KFT) 3 août 1993 (1993-08-03)</p> <p>---</p> <p>GB 2 104 907 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK) 16 mars 1983 (1983-03-16)</p> <p>abrégé; exemple 2</p> <p>---</p> <p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 083 (C-160), 6 avril 1983 (1983-04-06) & JP 58 013541 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK), 26 janvier 1983 (1983-01-26)</p> <p>abrégé</p> <p>---</p> <p>DATABASE WPI Week 198416 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1984-097033 XP002122500 "Stabilization of fish oil - by reacting with dextrin or cyclodextrin and encapsulating prod." & JP 59 041395 A (TAIYO FISHERY CO LTD & TAMOGAN LTD), 7 mars 1984 (1984-03-07)</p> <p>abrégé</p> <p>-----</p>	1,2,12 1,2 1-3,6,8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document de Internationale No
PCT/FR 00/00560

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
EP 470452 A	12-02-1992	IT 1243192 B AT 128988 T CA 2047884 A DE 69113713 D DE 69113713 T ES 2079526 T JP 7002662 A NO 305034 B PT 98606 A,B US 5189149 A			24-05-1994 15-10-1995 10-02-1992 16-11-1995 21-03-1996 16-01-1996 06-01-1995 22-03-1999 30-06-1992 23-02-1993
FR 2550445 A	15-02-1985	JP 60034156 A GB 2146650 A,B US 4831022 A US 4775749 A US 4777162 A			21-02-1985 24-04-1985 16-05-1989 04-10-1988 11-10-1988
JP 7025816 A	27-01-1995	AUCUN			
HU 63447 A		AUCUN			
GB 2104907 A	16-03-1983	JP 58013541 A DE 3226232 A US 4438106 A			26-01-1983 03-02-1983 20-03-1984
JP 58013541 A	26-01-1983	DE 3226232 A GB 2104907 A US 4438106 A			03-02-1983 16-03-1983 20-03-1984
JP 59041395 A	07-03-1984	JP 1599916 C JP 2027394 B			31-01-1991 15-06-1990